

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

02

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61K 31/37, 31/35, 31/185, 31/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/08992 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 6. April 1995 (06.04.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02668		(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Internationales Anmeldedatum: 30. September 1993 (30.09.93)		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
(71)(72) Anmelder und Erfinder: FRICKER, Christian [CH/CH]; Kaltbrunnstrasse 18, CH-8165 Schöflisdorf (CH).		
(74) Anwalt: VOSSIUS & PARTNER; Siebertstrasse 4, D-81675 München (DE).		

(54) Title: **DRUG FOR TREATMENT AND PROPHYLAXIS OF BONE AND JOINT DISEASES**

(54) Bezeichnung: **ARZNEIMITTEL ZUR BEHANDLUNG UND PROPHYLAXE VON KNOCHEN- UND GELENKSERKRANKUNGEN**

(57) Abstract

The invention pertains to the use of benzopyrones and calcium dobesilate in the manufacture of a drug for treatment and prophylaxis of bone and joint diseases whose pathophysiology conforms to the principle of the compartment syndrome.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Benzopyronen und von Dobesilat-Calcium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Knochen- und Gelenkserkrankungen, deren Pathophysiologie dem Prinzip des Kompartiment-Syndroms entspricht.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Osterreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Arzneimittel zur Behandlung und Prophylaxe von Knochen- und Gelenkserkrankungen

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Benzopyronen und von Dobesilat-Calcium zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Knochen- und Gelenkserkrankungen, deren Pathophysiologie dem Prinzip des Kompartiment-Syndroms entspricht.

Die Erfindung betrifft des weiteren auch ein Verfahren zur Behandlung und Prophylaxe derartiger Erkrankungen, wobei eine wirksame Menge der vorstehend genannten Verbindungen einem Säuger verabreicht wird.

Die Verwendung von Benzopyronen zur Linderung begleitender Ödeme ist in der Literatur beschrieben: auch die AU-B-25 216/84 lehrt und beansprucht derartige Behandlungen. In der US-A-3 509 207 wird der Einsatz von Dobesilat-Calcium zum Stillen von Blutungen beschrieben.

Kompartiment-Syndrome zeichnen sich aus durch einen schmerzhaften Druckanstieg in anatomisch vorgegebenen, begrenzt dehnbaren Räumen. Im Gegensatz dazu sind Ödeme durch eine schmerzlose Schwellung charakterisiert.

Kompartiment-Syndrome beschränken sich auf Gewebe, deren Volumen infolge zirkulatorischer Störungen nicht vergrößert werden kann, d.h. in denen sich auf Grund anatomischer Gegebenheiten kein Ödem ausbilden kann. Das Konzept des Kompartiment-Syndroms kann entsprechend dem Geschehen in den Muskel-lagen auch auf Knochen, Bänder und auf die Gelenkkapsel übertragen werden.

Kennzeichnend für das Kompartiment-Syndrom ist der unphysiologisch erhöhte Druck in den erkrankten Geweben:

Eine erhöhte Gefäßpermeabilität führt zu einem vermehrten Flüssigkeitseinstrom in das Interstitium sowie zur Freisetzung von Substanzen zum Aufbau eines osmotischen Gradienten in der gleichen Richtung. Beide Faktoren führen im Interstitium zu einer positiven Flüssigkeitsbilanz. Knochen, Bänder und Gelenkkapsel bilden für die in ihnen eingebetteten Strukturen eine begrenzende Hülle. Ihr Volumen kann sich nicht ausdehnen, so daß ein interstitieller Druckanstieg resultiert.

Die Folge ist eine Beeinträchtigung der Mikrozirkulation. Es entstehen hämodynamisch stillgelegte Areale, in denen die Zirkulationsstörung im Sinne eines circulus vitiosus aufrecht erhalten wird. Durch die verzögerte Mikrozirkulation wird das Sauerstoffangebot reduziert. Das Sauerstoffdefizit führt zur anaeroben Glykolyse und zur Azidose. Die Folgen für die Funktion und die Struktur der Zellen sind vielfältig, wobei die Schädigungsskala schließlich beim Zelltod endet. Der Sauerstoffmangel beeinflußt die Regulation des interstitiellen Drucks im Sinne einer negativen Rückkopplung:

- Die Gefäßpermeabilität wird erhöht, d.h. es findet ein vermehrter Flüssigkeitseinstrom ins Interstitium statt.
- Es werden zusätzlich Substanzen für den Aufbau eines osmotischen Gradienten in Richtung Interstitium frei (Abb. 1).

Es ist bekannt, daß bei degenerativen Gelenkerkrankungen (z.B. Coxarthrose, Gonarthrose, Patellar Pain, Metatarsus Köpfchennekrose) in den am Gelenk beteiligten Knochen ein erhöhter Druck vorliegt. Es ist ferner bekannt, daß bei der Podotrochlose des Pferdes (Strahlbeinlähmheit) der Druck im Strahlbein erhöht ist. Auf Grund der Analogie darf angenommen werden, daß der Druck in der Gelenkkapsel ebenfalls erhöht ist.

Wesentliche Grundlage für den neuen Anwendungsbereich von Benzopyronen und Dobesilat-Calcium bildet die Übertragung des Kompartment-Syndrom-Konzeptes auf mit Druckerhöhung ein-

hergehende Erkrankungen von Knochen und Gelenken bei Mensch und Tier.

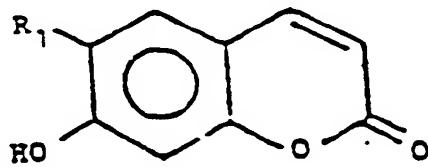
Erfindungsgemäß konnte festgestellt werden, daß bei degenerativen Gelenkerkrankungen in den Epiphysen bei am Gelenk beteiligten Knochen ein pathologisch erhöhter Innendruck vorliegt. Analog zur Pathophysiologie des Kompartmentsyndroms wird der intraossäre Druckanstieg durch eine Anreicherung von osmotisch aktiven Substanzen in Intestitium verursacht. In Anlehnung an die vorgestellte Pathophysiologie kann somit erstmals eine kausale Therapie für degenerative Gelenkerkrankungen bereitgestellt werden.

Benzopyrone und Dobesilat-calcium vermögen durch Stabilisierung der Kapillarwände einerseits und durch Proteinre sorption andererseits den Druck im erkrankten Kompartiment abzubauen. Der Druckabbau ermöglicht in der Folge eine Normalisierung der Mikrozirkulation und somit eine Gesundung der betroffenen Gewebe.

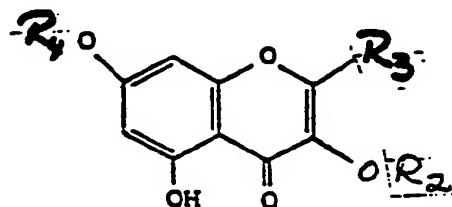
Wie eigene, kontrollierte Versuche zeigen, eignen sich Benzopyrone wie auch Dobesilat-Calcium zur kausalen Therapie dieser auf innerem Überdruck in Knochen und Gelenken beruhenden Erkrankungen. Dies trifft insbesondere in der Human- und Veterinärmedizin für den Problemkreis der Osteoarrose und in der Veterinärmedizin für die Podotrochlose des Pferdes zu.

Für die erfindungsgemäße Verwendung sind folgende Benzopyrone besonders geeignet.

1,2-Benzopyron-Derivate der allgemeinen Formel I

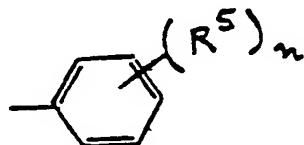


in der R_1 Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxy-, Sulfonyl-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Acyloxy-, Alkoxy- oder Benzylgruppe oder ein Glycosidrest ist, sowie 1,4-Benzopyrone der allgemeinen Formel II



in der R^2 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxy-, Sulfonyl-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Acyloxy-, Alkoxy- oder Benzylgruppe oder ein Glykosidrest sind, und

R^3 Wasserstoff oder einen Phenylrest der allgemeinen Formel

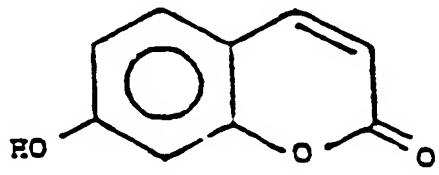
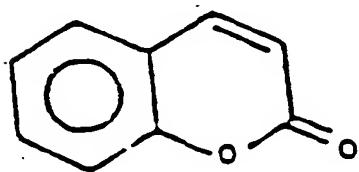


bedeutet, in der R^5 ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Sulfonyl-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Acyloxy- oder Alkoxygruppe ist und n Werte von 0 bis 3 annehmen kann.

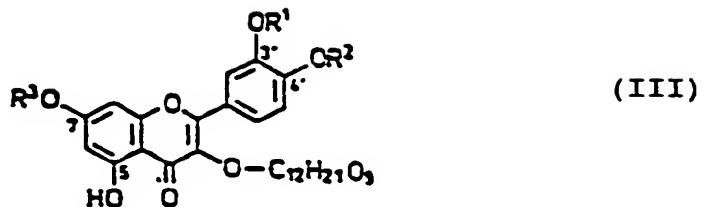
Besonders bevorzugt sind folgende Benzopyronverbindungen:

Cumarin,

Hydroxycumarin,



Rutin, Monoxerutin, Troxerutin

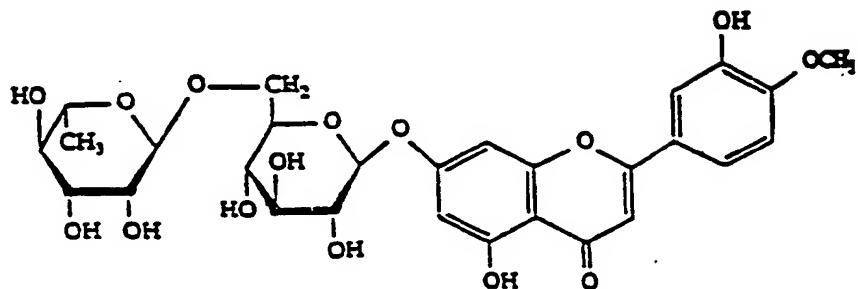


$R^1 = R^2 = R^3 = H$; Rutein

$R^1 = R^2 = H$, $R^3 = (CH_2)_2-OH$ Monocerutin

$R^1 = R^2 = R^3 = (CH_2)_2-OH$ Troxerutin

sowie die Verbindung Diosnin

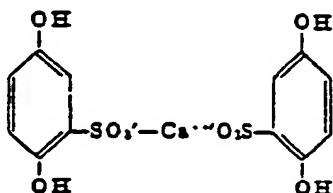


In den vorstehend genannten allgemeinen Formeln I und II bedeuten "Alkyl", "Hydroxyalkyl", "Acyloxy" und "Alkoxy" Reste mit 1 bis 6, vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome. Unter Halogen versteht man Fluor, Chlor oder Brom.

Als Glycoside kommen beispielsweise α - und β -D-Glucoside und das β -D-Glucopyranasid in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, vgl. Beilstein III/IV, Bd. 18, S. 294ff. Des Weiteren sind viele dieser Verbindungen, einschließlich der bevorzugten Verbindungen als Naturstoffe im Handel erhältlich. Ferner ist die synthetische Herstellung der Glucoside beispielsweise nach H. Wagner et al, Chem. Ber. Bd. 102 (1969) S. 3006 möglich. Schließlich können die erfindungsgemäßen Substanzen nach dem Fachmann bekannten Verfahren enzymatisch im Fermenter hergestellt werden.

Außer der Verwendung der Benzopyrone umfaßt die Erfindung auch die Verwendung von Dobesilat-Calcium der Formel



Die Herstellung dieser Verbindung wird in der US-A-3 509 207 beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral, parenteral oder rektal verabfolgt werden. Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht bei oraler Gabe und etwa 0,1 bis 5,0 mg/Körpergewicht bei parenteraler Gabe, vorzugsweise von 0,2 bis 2,0 mg/kg Körpergewicht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragées, Suppositorien oder Lösungen. Bevorzugt sind Feststoffzubereitungen wie Depot- bzw. Retard-Dragées, Pulverzubereitungen, Granulate und Suppositorien, sowie intravenös verabreichbare Lösungen. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie pharmazeutisch verträglichen Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließreguliermitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln und/oder Antioxidantien verarbeitet werden; vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978. Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer

Menge von 1 bis 99 Gew.-%, vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 10 Gew.-%.

Der Inhalt sämtlicher vorstehend genannter Druckschriften wird hiermit durch Bezugnahme zum Gegenstand der Offenbarung der vorliegenden Anmeldung gemacht.

Die nachstehenden Beispiele belegen die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verwendung.

Beispiel 1

Das 5,6- α -Benzopyron wurde in der Tagesdosis von:

1 - 4 mg/kg KGW beim Menschen,
2 - 4 mg/kg KGW beim Hund und
0,5 - 1 mg/kg KGW beim Pferd
peroral verabreicht.

Beispiel 2

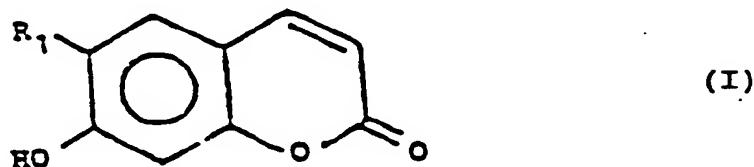
Das Dobesilat-Calcium wurde in der Tagesdosis von:

10 - 20 mg/kg KGW beim Menschen und
10 - 20 mg/kg KGW beim Hund
peroral verabreicht.

Der Therapieerfolg wurde in der Regel nach einer Behandlungsdauer von 2 - 4 Monaten festgestellt. Rezidive wurden nur selten beobachtet.

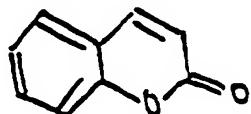
Patentansprüche

1. Verwendung von Benzopyronen (Benzo- α -pyron und Derivate, Benzo- γ -pyron und Derivate) oder von Dobesilat-Calcium (2,5-Dihydroxybenzosulfonat) zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und Prophylaxe von Knochen- und Gelenkserkrankungen, deren Pathophysiologie dem Prinzip des Kompartiment-Syndroms entspricht.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzopyrone 1,2-Benzopyron-Derivate der allgemeinen Formel

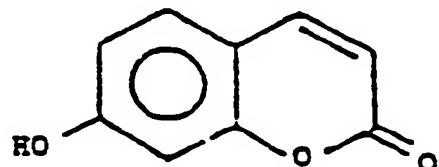


sind, in der R₁ Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxy-, Sulfonyl-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Acyloxy-, Alkoxy- oder Benzylgruppe oder ein Glycosidrest ist.

3. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzopyrone 1,2-Benzopyrone der Formeln

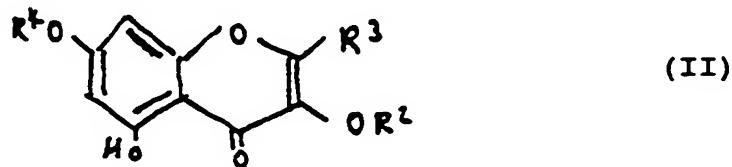


oder



sind.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzopyrone 1,4-Benzopyrone der allgemeinen Formel

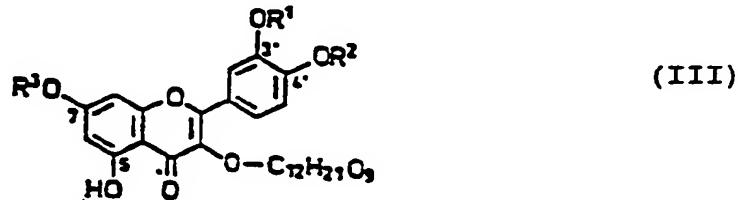


sind, in der R^2 und R^4 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen oder eine Hydroxy-, Sulfonyl-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Acyloxy-, Alkoxy- oder Benzylgruppe oder ein Glykosidrest sind, und
 R^3 Wasserstoff oder einen Phenylrest der allgemeinen Formel



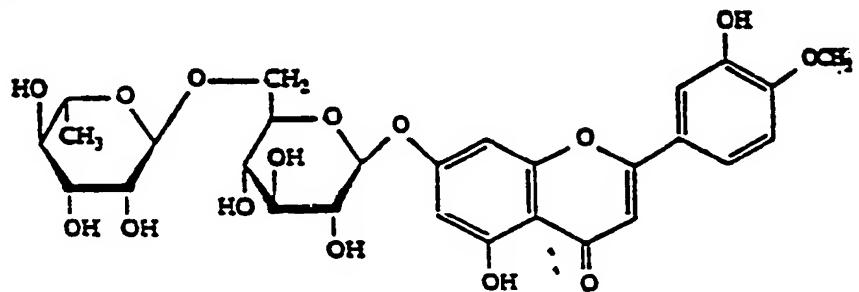
bedeutet, in der R^5 ein Halogen, eine Hydroxy-, Sulfonyl-, Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Acyloxy- oder Alkoxygruppe ist und n Werte von 0 bis 3 annehmen kann.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Benzopyron-Derivate 1,4-Benzopyron-Derivate der Formel



sind, in der R¹, R², R³ Wasserstoff bedeuten oder R¹ und R² Wasserstoff und R³ ein Rest (CH₂)₂-OH sind oder R¹, R² und R³ ein Rest (CH₂)₂-OH sind.

6. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 oder 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Benzopyron ein 1,4-Benzopyron der Formel



ist.

7. Verfahren zur Behandlung und Prophylaxe von Knochen- und Gelenkserkrankungen, deren Pathophysiologie dem Prinzip des Kompartiment-Syndroms entspricht, wobei eine wirksame Menge von Benzopyronen oder Dobesilat-Calcium einem Säugetier verabreicht wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/02668

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER			
IPC 6	A61K31/37	A61K31/35	A61K31/185
			A61K31/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E	CH,A,682 716 (CH. FRICKER) 15 November 1993 see the whole document ----	1-7
X	BR. J. EXP. PATHOL. vol. 57, no. 4 , 1976 pages 713 - 721 N.B. PILLER 'The action of the benzopyrones on an experimental model of lymphoedema: a contribution to their mode of action.' ----	1-5,7 -/-

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
--

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

25 May 1994

Date of mailing of the international search report
--

14.06.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentzaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 93/02668

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LYMPHOLOGY vol. 18, no. 1 , 1985 pages 37 - 45 J.R. CASLEY-SMITH ET AL. 'The effects of calcium dobesilate on acute lymphedema (with and without macrophages), and on burn edema.' see the whole document ---	1,7
X	EP,A,0 198 965 (LAMORNA) 29 October 1986 see page 1 - page 5 ---	1,7
A	ASSOCIATION OF OPERATION ROOM NURSES JOURNAL vol. 56, no. 5 , 1992 pages 904 - 911 L.P. GOOD 'Compartment syndrome- a closer look at etiology, treatment.' -----	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 93/02668

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
CH-A-682716	15-11-93	NONE		
EP-A-0198965	29-10-86	US-A-	4593041	03-06-86
		AU-A-	2521684	06-09-84

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte nationales Aktenzeichen
PCT/EP 93/02668

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K31/37 A61K31/35 A61K31/185 A61K31/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
E	CH, A, 682 716 (CH. FRICKER) 15. November 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-7
X	BR. J. EXP. PATHOL. Bd. 57, Nr. 4, 1976 Seiten 713 - 721 N.B. PILLER 'The action of the benzopyrones on an experimental model of lymphoedema: a contribution to their mode of action.' ---	1-5,7 -/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmelddatum veröffentlicht worden ist
- 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmelddatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmelddatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
25. Mai 1994	14.06.94
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Klaver, T

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen	PCT/EP 93/02668
------------------------------	-----------------

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	LYMPHOLOGY Bd. 18, Nr. 1 , 1985 Seiten 37 - 45 J.R. CASLEY-SMITH ET AL. 'The effects of calcium dobesilate on acute lymphedema (with and without macrophages), and on burn edema.' siehe das ganze Dokument ---	1,7
X	EP,A,0 198 965 (LAMORNA) 29. Oktober 1986 siehe Seite 1 - Seite 5 ---	1,7
A	ASSOCIATION OF OPERATION ROOM NURSES JOURNAL Bd. 56, Nr. 5 , 1992 Seiten 904 - 911 L.P. GOOD 'Compartment syndrome- a closer look at etiology, treatment.' -----	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intell. Anales Aktenzeichen

PCT/EP 93/02668

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
CH-A-682716	15-11-93	KEINE		
EP-A-0198965	29-10-86	US-A- 4593041 AU-A- 2521684		03-06-86 06-09-84